МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РСФСР

ПЕРМСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени А. М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

Для служебного пользования

Экз. № 17

КОЗЬМИНЫХ Владислав Олегович

УДК 547.341+547.398+547.722

СИНТЕЗ 2-МЕТИЛЕН-5-АРИЛ-2,3-ДИГИДРОФУРАН-3-ОНОВ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С МОНО- И ДИАМИНОСОЕДИНЕНИЯМИ

02.00.03. Органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Пермь — 1985

Работа выполнена на кафедре органической химии Пермского государственного фармацевтического института.

Научный руководитель — кандидат химических наук, доцент **Андрейчиков Юрий Сергеевич.**

Официальные оппоненты:
доктор химических наук, старший научный сотрудник **Соловьянов Александр Александрович;**
кандидат химических наук, доцент **Орлова Людмила Даниловна.**

Ведущее предприятие — Пермский филиал Государственного научно-исследовательского института прикладной химии.

Защита диссертации состоится « 6 » марта 1985 года в 15 на заседании специализированного совета К 063.59.04 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Пермском государственном университете имени А. М. Горького (614600, г. Пермь, ул. Букирева, 15).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале научных работников университета.

Автореферат разослан 5.02.85 г

Ученый секретарь специализированного совета
кандидат химических наук, доцент **ПЕТРОВ Б. И.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Последние 20 лет отмечены бурным развитием химии 3-метиленфуран-2-онов, обладающих высокой реакционной способностью и входящих в состав многих природных соединений. Среди 3-метиленфуран-2-онов были обнаружены вещества, обладающие антимикробной, противовоспалительной, анальгетической и противосудорожной активностью. Однако, близкие к ним по структуре 2-метилен-2,3-дигидрофуран-3-оны гораздо менее изучены, что связано с отсутствием удобных методов синтеза последних. Вместе с тем, 2-метилен-2,3-дигидрофуран-3-оны, по имеющимся немногочисленным литературным данным, также обладают разнообразным спектром биологического действия. Поэтому разработка препаративных методов синтеза 2-метилен-2,3-дигидрофуран-3-онов и исследование их химических свойств является актуальной задачей.

Цель работы. I. Изучение взаимодействия 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с метилентрифенилфосфоранами с целью синтеза 2-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов. 2. Изучение взаимодействия 2-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов с ароматическими аминами, о-фенилендиамином и гидразином. 3. Поиск биологически активных соединений среди 2-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов и продуктов их химических превращений.

Научная новизна. В результате проведенных исследований было установлено, что метилентрифенилфосфораны взаимодействуют с 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионами исключительно по лактонному карбонилу последних с образованием 2-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов.

Изучена реакция ариламидов ароилпировиноградных кислот, близких по структуре к 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионам, с алкоксикарбонилметилентрифенилфосфоранами, продуктами которой являются ариламиды 2-алкоксикарбонилметил-4-арил-4-оксо-2-бутеновой кислоты.

Впервые установлено, что 2-алкоксикарбонилметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-оны взаимодействуют с ароматическими аминами с образованием I,5-диарил-2-алкоксикарбонилметил-2-гидрокси-2,3-дигидропиррол-3-онов и 2-(α-ариламино)алкоксикарбонилметил-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов, а с о-фенилендиамином - с образованием 3-(5-арил-2,3-дигидрофуран-3-он-2-ил)-I,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалонов и I-о-аминофенил-2-алкоксикарбонилметил-2-гидрок-

си-5-арил-2,3-дигидропиррол-3-онов.

Показано, что реакция 2-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов с гидразином приводит к образованию 3-замещённых 4-гидрокси-6-арилпиридазинов и 3-алкоксикарбонилацетил-4-метил-5-арилпиразолов.

<u>Практическая ценность работы.</u> Предложены препаративные методы синтеза 2-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов, ариламидов 2-алкоксикарбонилметил-4-арил-4-оксо-2-бутеновой кислоты, I,5-диарил-2-алкоксикарбонилметил-2-гидрокси-2,3-дигидропиррол-3-онов, 2-(α-ариламино)алкоксикарбонилметил-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов, 3-(5-арил-2,3-дигидрофуран-3-он-2-ил)-I,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалонов, 3-замещённых 4-гидрокси-6-арилпиридазинов и 3-алкоксикарбонилацетил-4-метил-5-арилпиразолов. Среди вновь синтезированных соединений обнаружены вещества с антимикробной, противовоспалительной, противосудорожной, антиаритмической, антиагрегантной и антитромбиновой активностью, из которых некоторые по своей активности значительно превосходят применяющиеся в медицинской практике препараты.

<u>Публикации.</u> По материалам диссертационной работы опубликована в центральной печати одна статья, направлено в печать две статьи и получено 6 авторских свидетельств СССР.

<u>Апробация работы.</u> Результаты работы доложены на итоговых научных конференциях профессорско-преподавательского состава Пермского фармацевтического института I979-I984 годов.

<u>Структура и объём диссертации.</u> Диссертационная работа общим объёмом I89 листов машинописного текста состоит из введения, трёх глав, приложения и выводов, а также списка использованной литературы, включающего I66 работ отечественных и зарубежных авторов. В связи с тем, что для синтеза 2-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов была использована реакция Виттига, в первой главе систематизированы литературные данные по реакциям ди- и поликарбонильных соединений с фосфоранами. Вторая глава посвящена изложению и обсуждению результатов экспериментальной работы. В третьей главе приведены методики получения вновь синтезированных соединений. В приложении даны результаты испытаний синтезированных соединений на биологическую активность. Диссертация содержит 28 таблиц.

Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с метилентрифенилфосфоранами

5-Арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы взаимодействуют с эквимолярным количеством алкоксикарбонилметилен- и цианметилентрифенилфосфоранов в среде кипящего хлороформа, образуя с высоким выходом 2-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-оны (I-24) и трифенилфосфиноксид

R^1, R^2 + $(C_6H_5)_3P=C(R^3)(R^4)$ ⟶ R^1, R^2, R^3, R^4 **1-24** + $(C_6H_5)_3PO$

I(R^I=R^2=R^3=H, R^4=$COOCH_3$); 2(R^I=CH_3, R^2=R^3=H, R^4=$COOCH_3$); 3(R^I=CH_3O, R^2=R^3=H, R^4=$COOCH_3$); 4(R^I=C_2H_5O, R^2=R^3=H, R^4=$COOCH_3$); 5(R^I=Br, R^2=R^3=H, R^4=$COOCH_3$); 6(R^I=Cl, R^2=R^3=H, R^4=$COOCH_3$); 7(R^I=F, R^2=R^3=H, R^4=$COOCH_3$); 8(R^I=R^2=R^3=H, R^4=$COOC_2H_5$); 9(R^I=CH_3, R^2=R^3=H, R^4=$COOC_2H_5$); IO(R^I=CH_3O, R^2=R^3=H, R^4=$COOC_2H_5$); I3(R^I=Cl, R^2=R^3=H, R^4=$COOC_2H_5$); I4(R^I=R^3=H, R^2=CH_3, R^4=$COOCH_3$); I5(R^I=R^2=CH_3, R^3=H, R^4=$COOCH_3$); I6(R^I=CH_3O, R^2=CH_3, R^3=H, R^4=$COOCH_3$); I7(R^I=CH_3O, R^2=CH_3, R^3=H, R^4=$COOC_2H_5$); I8(R^I=R^2=R^3=H, R^4=CN); I9(R^I=CH_3, R^2=R^3=H, R^4=CN); 20(R^I=Cl, R^2=R^3=H, R^4=CN); 2I(R^I=R^2=H, R^3=Br, R^4=$COOCH_3$); 22(R^I=CH_3, R^2=H, R^3=Br, R^4=$COOCH_3$); 23(R^I=Cl, R^2=H, R^3=Br, R^4=$COOC_2H_5$); 24(R^I=Cl, R^2=H, R^3=J, R^4=$COOCH_3$).

Соединения I-24 не могут иметь структуру 3-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-2-онов, так как в ИК спектрах отсутствует полоса лактонного карбонила, которая в аналогичных соединениях, судя по литературным данным, обычно наблюдается около I8I0 $см^{-I}$. В ИК спектрах соединений I-I7 и 2I-24 имеются полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы (I74I-I720 $см^{-I}$) (в спектрах

соединений I8–20 имеется полоса 2238–2234 см$^{-I}$, соответствующая колебаниям нитрильной группы), карбонила в положении 3 цикла (I7I5–I690 см$^{-I}$), а также экзометиленовой связи, бензольного ядра и сопряженной с ним двойной связи цикла (I684–I640 и I6I8–I593 см$^{-I}$). В спектрах ПМР 3-фуранонов I–I3, I8–20, кроме сигналов протонов алкоксигрупп сложноэфирного остатка, присутствует синглет одного протона группы CH экзометиленовой связи при 5,60–6,25 м.д., синглет одного протона группы CH гетероцикла при 6,07–6,96 м.д., а также мультиплет ароматических протонов с центром около 7,30–7,80 м.д. При снятии спектров ПМР в полярных растворителях сигнал протона группы CH цикла сдвигается в сторону слабых полей на 0,2–0,4 м.д. при сохранении положений сигналов протонов остальных групп, что, по-видимому, обусловлено образованием комплекса между растворителем и карбонильной группой в положении 3 цикла фуранона, приводящим к дезэкранированию протона метиновой группы цикла. В спектре ЯМР ^{I3}C соединения 9, снятом в растворе дейтерохлороформа, присутствуют сигналы ядер атомов углерода со следующими значениями химических сдвигов (м.д.)

20,0 125,7 122,4 96,9 185,3 143,0 128,1 150,8 164,9 97,8 178,2 59,1 12,2

$CH_3-C_6H_4-$(фуранон-3)$=CH-C(=O)-O-CH_2-CH_3$

Длинноволновый максимум поглощения в УФ области соединений I–24 находится при 359–386 нм.

По-видимому, взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с алкоксикарбонил- и цианметилентрифенилфосфоранами осуществляется по обычному механизму реакции Виттига с замещением атома кислорода лактонного, а не кетонного карбонила гетероцикла на метиленовый фрагмент фосфорана. Такое направление реакции находится в соответствии с литературными данными по взаимодействию 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами, что свидетельствует о значительно большей электрофильности атома углерода лактонного карбонила по сравнению с кетонным.

Реакция 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с этоксалилметилентрифенилфосфораном, протекающая при нагревании эквимолярных количеств реагентов в бензоле в течение 3–5 минут, приводит к образованию I-трифенилфосфоранилиден-4-ароил-5-этоксикарбонил-

-4-циклопентен-2,3-дионов (25-28) с выходами 77-86%

$(C_6H_5)_3P{=}CHCOCOOC_2H_5$

CH_2 — $C{=}O$

C_2H_5OCO — $C{=}O$

$P(C_6H_5)_3$

$-H_2O$

R—C_6H_4—CO

C_2H_5OCO

$P(C_6H_5)$

$\oplus P(C_6H_5)_3$

25-28

$R = H$ (25), CH_3 (26), CH_3O (27), Br (28)

В случае реакции 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона с этоксалилметилентрифенилфосфораном кроме соединения 25 было выделено также небольшое количество (18%) 2-этоксалилметилен-5-фенил-2,3-дигидрофуран-3-она (29) и трифенилфосфиноксид

$CHCOCOOC_2H_5$

29

Соединения 25-28 представляют собой темно-синие кристаллические вещества, что характерно для циклических резонансно стабилизированных ацилилидов. В ИК спектрах полученных соединений присутствуют полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы

(1747–1735 $см^{-1}$), карбонила ароильного фрагмента (1711–1683 $см^{-1}$) и двух карбонильных групп в положениях 2 и 3 цикла (1625–1615 и 1610–1595 $см^{-1}$), а также связей $P-C_6H_5$ и P=C (1455–1448 и 1250–1230 $см^{-1}$). В спектрах ПМР соединений 25-28, снятых в растворе дейтерохлороформа, присутствует триплет трех протонов метильной группы этоксикарбонильного фрагмента при 1,02–1,03 м.д., квадруплет двух протонов метиленовой группы сложноэфирного остатка при 3,46–3,53 м.д., а также мультиплет девятнадцати (а в случае соединения 25 – двадцати) ароматических протонов с центром около 7,60–7,65 м.д. В масс-спектре соединения 25 отсутствует пик молекулярного иона, но имеются пики фрагментных ионов со следующими значениями m/z : 277 $[(C_6H_5)_3P{=}O]^{+\cdot}$, 262 $[(C_6H_5)_3P]^{+\cdot}$, 202 $[C_6H_5CO{-}C{\equiv}C{-}COOC_2H_5]^{+\cdot}$, 201 $[(C_6H_5)_2P{=}O]^{+}$, 185 $[(C_6H_5)_2P]^{+}$, 108 $[C_6H_5P]^{+}$, 105 $[C_6H_5CO]^{+}$, 77 $[C_6H_5]^{+}$, 47 $[P{=}O]^{+}$.

По-видимому, образование 1-трифенилфосфоранилиден-4-ароил-5-этоксикарбонил-4-циклопентен-2,3-дионов происходит через промежуточное С-ацилирование этоксалилметилентрифенилфосфорана 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионами с последующей дегидратацией диацилилида и циклизацией в соединения 25-28.

Реакция ариламидов ароилпировиноградных кислот с алкоксикарбонилметилентрифенилфосфоранами

В связи с тем, что 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы, являющиеся лактонами γ-енольной формы ароилпировиноградных кислот, легко вступают в реакцию с метилентрифенилфосфоранами, представляло интерес изучить взаимодействие последних с ариламидами ароилпировиноградных кислот, карбонильные группы которых отличаются по своей реакционной способности от карбонильных групп 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов. Как было установлено, реакция ариламидов ароилпировиноградных кислот с алкоксикарбонилметилентрифенилфосфоранами протекает при нагревании эквимолярных количеств реагентов в среде этилового эфира уксусной кислоты с образованием ариламидов 2-алкоксикарбонилметил-4-арил-4-оксо-2-бутеновой кислоты (30-35) с выходами 72-85% и трифенилфосфиноксида

$$R^1{-}C_6H_4{-}COCH_2COCONH{-}C_6H_4{-}R^2 + (C_6H_5)_3P{=}CHCOOR^3 \longrightarrow$$

$$\rightarrow R^1-C_6H_4-COCH{=}C(CH_2COOR^3)-CONH-C_6H_4-R^2 + (C_6H_5)_3PO$$

30-35

$R^3=CH_3$: $R^I=H$, $R^2=CH_3$(30), $R^I=H$, $R^2=CH_3O$(31), $R^I=CH_3$, $R^2=CH_3O$(32), $R^I=CH_3$, $R^2=Br$ (33), $R^I=Cl$, $R^2=CH_3O$(34); $R^3=C_2H_5$, $R^I=Br$, $R^2=CH_3$(35).

В ИК спектрах полученных соединений 30-35 присутствуют полосы поглощения амидной группы NH(3420-3330 $см^{-I}$), карбонила сложноэфирной группы (I753-I744 $см^{-I}$), а также карбонильной группы ароилметиленового фрагмента и амидного карбонила (I692-I672 $см^{-I}$). В спектрах ПМР соединений 30-35, кроме сигналов протонов алкоксигрупп сложноэфирного остатка, присутствует синглет двух протонов группы CH_2 при 3,30-3,54 м.д., синглет одного протона группы CH ароилметиленового фрагмента при 4,77-6,5I м.д., а также мультиплет ароматических протонов двух бензольных колец и амидной группы NH с центром около 7,00-7,40 м.д.

По-видимому, взаимодействие ариламидов ароилпировиноградных кислот с алкоксикарбонилметилентрифенилфосфоранами осуществляется по механизму реакции Виттига с замещением атома кислорода α-кетогруппы ариламида на алкоксикарбонилметиленовую группу. Протекание реакции по α-кетонному карбонилу свидетельствует о большей электрофильности атома углерода последнего по сравнению с атомом углерода γ-карбонильной группы, что согласуется с литературными данными. Однако спектральные данные не дают однозначного ответа на вопрос о расположении двойной связи в молекулах соединений 30-35. Так, данные ИК и ПМР спектров соответствуют как структуре обычных продуктов олефинирования - ариламидов 2-алкоксикарбонилметилен-3-ароилпропионовой кислоты, так и структуре продуктов изомеризации - ариламидов 2-алкоксикарбонилметил-4-арил-4-оксо-2-бутеновой кислоты. С целью доказательства структуры полученных соединений сравнивали УФ спектры последних (длинноволновой максимум поглощения находится при 3I3-33I нм) и анилида бензоилакриловой кислоты (λ макс. 3I0 нм), а также специально

синтезированного модельного соединения - метилового эфира дифенилметиленгидразида малеиновой кислоты (36), полученного при взаимодействии дифенилметиленгидразида малеиновой кислоты (37) с эквимолярным количеством спиртового раствора гидроокиси калия с последующей обработкой образующейся калиевой соли соединения 37 избытком йодистого метила. Соединение 37, в свою очередь, было получено при взаимодействии гидразона бензофенона с эквимолярным количеством малеинового ангидрида в эфире при комнатной температуре.

$(C_6H_5)_2C{=}NNH_2$ → $(C_6H_5)_2C{=}NNHCOCH{=}CHCOOH$ 37 →

$\xrightarrow[-H_2O,\,-KJ]{KOH,\,CH_3J}$ $(C_6H_5)_2C{=}NNHCOCH{=}CHCOOCH_3$ 36

Максимум поглощения в УФ спектре соединения 36 находится в более коротковолновой области (295 нм) по сравнению с таковым соединений 30-35, что свидетельствует о наличии у последних более длинной хромофорной системы. Таким образом, соединения 30-35 имеют структуру ариламидов 2-алкоксикарбонилметил-4-арил-4-оксо-2-бутеновой кислоты.

Взаимодействие 2-алкоксикарбонилметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов с ароматическими аминами

При изучении взаимодействия 2-алкоксикарбонилметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов с анилином, п-толуидином и п-анизидином было установлено, что в результате реакции,протекающей при нагревании эквимолярных количеств реагентов в 96% этаноле или толуоле, образуются I,5-диарил-2-алкоксикарбонилметил-2-гидрокси-2,3-дигидропиррол-3-оны (38-47) и 2-(α-ариламино)алкоксикарбонилметил-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-оны (48-59)

R^2=CH_3: R^I=R^3=H(48), R^I=H, R^3=CH_3(38,49), R^I=H, R^3=CH_3O(39, 50), R^I=CH_3, R^3=H(52), R^I=R^3=CH_3(4I,53), R^I=CH_3, R^3=CH_3O(42,54), R^I=CH_3O, R^3=CH_3(43,55), R^I= R^3=CH_3O(44,56), R^I=Cl, R^3=CH_3(47,59); R^2=C_2H_5: R^I=H, R^3=CH_3O(40,5I), R^I=Br , R^3=CH_3(45,57), R^I=Br , R^3=CH_3O(46, 58).

В ИК спектрах соединений 38-47 имеются полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы (I743-I733 $см^{-I}$), карбонила в положении 3 цикла (I675-I650 $см^{-I}$), бензольного кольца и сопряженной с ним двойной связи цикла (I6I5-I603 $см^{-I}$), а также гидроксильной группы пирролинона (3236-3080 $см^{-I}$). В спектрах ПМР соединений 38-47, снятых в растворе дейтерохлороформа, кроме сигналов протонов алкоксигрупп сложноэфирного остатка, присутствует дублет двух протонов группы CH_2 при ассиметрическом атоме углерода цикла при 2,72-2,82 м.д. ($J_{гем.}$ I,8-4,0 гц), синглет одного протона группы CH цикла при 5,4I-5,52 м.д., синглет одного протона гидроксильной группы при 5,46-5,97 м.д., а также мультиплет ароматических протонов двух бензольных колец с центром около 7,00-7,I5 м.д. Полученные соединения 38-47 в УФ области имеют λ макс. при

242-246 нм, 280-285 нм и 365-375 нм.

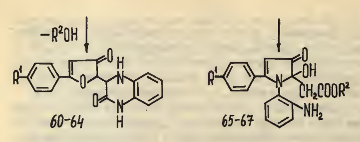
В ИК спектрах соединений 48-59 имеются полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы (I752-I74I $см^{-I}$), карбонила в положении 3 цикла фуранона (I697-I683 $см^{-I}$), бензольного кольца и сопряженной с ним двойной связи цикла (I6I8-I603 $см^{-I}$), а также узкая полоса поглощения вторичной аминогруппы (3325-3290 $см^{-I}$). В спектрах ПМР соединений 48-59, снятых в растворе дейтерохлороформа, кроме сигналов протонов алкоксигрупп сложноэфирного остатка, присутствуют два дублета двух взаимодействующих протонов двух метиновых групп при 4,05-4,33 м.д. и 4,56-4,84 м.д. ($J_{виц}$ I0,0-I4,0 гц), уширенный сигнал протона вторичной аминогруппы при 5,05-5,II м.д., синглет одного протона группы CH цикла при 5,98-6,I2 м.д., а также мультиплет ароматических протонов двух бензольных колец с центром около 7,20-7,30 м.д.

При взаимодействии 2-алкоксикарбонилметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов с о-фенилендиамином в среде 96% этанола или бензола образуются 3-(5-арил-2,3-дигидрофуран-3-он-2-ил)-I,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалоны (60-64) и I-о-аминофенил-2-алкоксикарбонилметил-2-гидрокси-5-арил-2,3-дигидропиррол-3-оны (65-67)

2 R^1–C$_6$H$_4$–(furanone)=CHCOOR^2 + 2 H_2N–C$_6$H$_4$–NH_2

R–C$_6$H$_4$–(furanone)–CH(NH–C$_6$H$_4$–H_2N)–COOR^2

R^1–C$_6$H$_4$–(pyrrolone, NH–C$_6$H$_4$–NH_2, OH)=CHCOOR^2



$R^2=CH_3$: $R^I=H$(60,65), CH_3(6I,66), CH_3O(62,67), C_2H_5O(63), Cl (64).

В ИК спектрах полученных соединений 60-64 имеются полосы поглощения амидной группы NH (332I-33I0 $см^{-I}$) и вторичной аминогруппы (32I5-3I70 $см^{-I}$) цикла хиноксалона, а также карбонила в положении 3 цикла фуранона и амидного карбонила хиноксалона (I690-I675 $см^{-I}$). В спектрах ПМР соединений 60-64, снятых в растворе дейтерированного диметилсульфоксида, имеются два дублета двух взаимодействующих протонов двух метиновых групп при 4,47-4,59 м.д. и 4,93-5,05 м.д. ($J_{виц}$. 6,0-8,0 гц), уширенный сигнал протона вторичной аминогруппы цикла хиноксалона при 4,76-4,83 м.д., синглет одного протона группы СН цикла фуранона при 6,27-6,50 м.д., мультиплет ароматических протонов двух бензольных колец с центром около 7,00-7,25 м.д., а также сигнал протона группы NH амидного фрагмента хиноксалона при I0,4I-I0,60 м.д. Спектральные данные соединений 65-67 аналогичны таковым соединений 38-47.

В молекуле 2-алкоксикарбонилметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов имеются два электрофильных центра: при атоме углерода в положении 5 цикла и при экзоциклическом атоме углерода 2-метиленовой группы, которые способны подвергаться нуклеофильной атаке. При образовании I,5-диарил-2-алкоксикарбонилметил-2-гидрокси-2,3-дигидропиррол-3-онов (38-47 и 65-67) атаке амина подвергается атом углерода в положении 5 цикла, при этом полученный в результате раскрытия цикла 3-фуранона енамин в дальнейшем подвергается циклизации с образованием соединений 38-47 и 65-67. При образовании 2-(α-ариламино)алкоксикарбонилметил-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов (48-59) и 3-(5-арил-2,3-дигидрофуран-3-он-2-ил)-I,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалонов (60-64) нуклеофильной атаке подвергается экзоциклический атом углерода 2-метиленовой группы, что приводит к продуктам присоединения – соединениям 48-59. В случае о-фенилендиамина соответствующий продукт присоединения подвергается

дальнейшей циклизации с образованием соединений 60-64. В неполярных растворителях (бензол, толуол) электрофильность центра при экзоциклическом атоме углерода 2-метиленовой группы превышает электрофильность центра при атоме углерода в положении 5 цикла, реакция протекает, в основном, с образованием соединений 48-59 и 60-64. В среде полярных растворителей (этанол) электрофильность центра при атоме углерода в положении 5 цикла повышена вследствие комплексообразования между растворителем и карбонильной группой в положении 3 цикла, и реакция протекает, в основном, с образованием соединений 38-47 и 65-67.

Взаимодействие 2-алкоксикарбонилметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов с гидразином

2-Метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-оны взаимодействуют с 70% водным раствором гидразина в среде 96% этанола с образованием 3-замещенных 4-гидрокси-6-арилпиридазинов (68-75) или (в случае двукратного избытка гидразина) 7-арил-1,2,3,4-тетрагидропиридазино [4,3-c] пиридазин-3-онов (76-78)

$R^2=CH_3$: $R^1=H$(68,76), CH_3(69,77), CH_3O(70,78), Br (71), Cl (72);
$R^2=C_2H_5$: $R^1=H$(73), CH_3(74), Cl (75).

В ИК спектрах полученных соединений 68-75 имеются полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы (1753-1738 $см^{-1}$), а также гидроксильной группы в положении 4 цикла пиридазина (3315-3215 $см^{-1}$) и связей C=C и C=N цикла (1621-1560 $см^{-1}$). В спектрах ПМР соединений 68-75, снятых в растворе дейтерированного диметилсульфоксида, кроме сигналов протонов алкоксигрупп сложноэфир-

ного остатка, имеется синглет двух протонов группы CH_2 при 3,62–4,06 м.д., синглет одного протона группы CH цикла при 6,58–6,72 м.д., сигнал ароматических протонов бензольного кольца с центром около 7,45–7,80 м.д., а также сигнал одного протона гидроксильной группы в положении 4 цикла при I3,25–I3,70 м.д.

В ИК спектрах соединений 76–78 имеются полосы поглощения амидной группы NH (3338–3302 $см^{-I}$) и вторичной аминогруппы (3285–3210 $см^{-I}$) цикла пиридазинона, а также амидного карбонила (I655–I625 $см^{-I}$) и связей C=C и C=N (I6I2–I580 $см^{-I}$). В спектрах ПМР соединений 76–78, снятых в растворе дейтерированного диметилсульфоксида, имеется синглет двух протонов группы CH_2 цикла пиридазинона при 3,42–3,48 м.д., синглет протона метиновой группы цикла пиридазина при 6,57–6,60 м.д., сигнал ароматических протонов бензольного кольца с центром около 7,45–7,65 м.д., а также уширенный сигнал протона амидной группы NH цикла пиридазинона при 9,I5–9,22 м.д.

При исследовании взаимодействия 2-алкоксикарбонилметилен-4-метил-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов с 70% водным раствором гидразина в среде кипящего 96% этанола были получены или 3-алкоксикарбонилацетил-4-метил-5-арилпиразолы (79–8I), или, в случае двукратного избытка гидразина, 3-(2,3-дигидропиразол-3-он-5-ил)-4-метил-5-арилпиразолы (82–84)

CH_3, O, R^1, $CHCOOR^2$
N_2H_4, $-H_2O$ → CH_3, $COCH_2COOR^2$, R^1, N–N, H, 79-81
$2N_2H_4$, $-2H_2O, -R^2OH$ → CH_3, O, N–NH, H, R^1, N–N, H, 82-84

$R^2=CH_3$: R^I=H(79,82), CH_3(80,83), CH_3O(84); $R^2=C_2H_5$: $R^I=CH_3O$(8I).

В ИК спектрах соединений 79–8I имеются полосы поглощения карбонила сложноэфирной группы (I7I7–I705 $см^{-I}$), карбонила ацетильного фрагмента (I695–I68I $см^{-I}$), а также вторичной аминогруппы цикла пиразола (3240–3I90 $см^{-I}$) и связей C=C и C=N гетероцикла

I6I5-I595 см$^{-1}$). В спектрах ПМР полученных соединений 79-8I, снятых в растворе дейтероацетона, кроме сигналов протонов алкоксигрупп сложноэфирного остатка, присутствует синглет трех протонов метильной группы в положении 4 цикла пиразола при 2,34-2,42 м.д., синглет двух протонов группы CH_2 ацетильного фрагмента при 4,02--4,II м.д. (что свидетельствует об отсутствии енолизации соединений), а также сигналы ароматических протонов бензольного кольца с центром около 7,30-7,60 м.д. и протона вторичной аминогруппы цикла при I2,70-I2,90 м.д. В ИК спектрах соединений 82-84 имеются полосы поглощения амидной группы цикла пиразолона (3320--3260 см$^{-1}$), вторичных аминогрупп циклов (3230-3I80 см$^{-1}$), а также амидного карбонила пиразолона (I632-I623 см$^{-1}$) и связей C=C и C=N (I592-I583 см$^{-1}$).

По-видимому, образование 3-замещенных 4-гидрокси-6-арилпиридазинов (68-75), 3-алкоксикарбонилацетил-4-метил-5-арилпиразолов (79-8I), а также 7-арил-I,2,3,4-тетрагидропиридазино[4,3-с]пиридазин-3-онов (76-78) и 3-(2,3-дигидропиразол-3-он-5-ил)-4-метил--5-арилпиразолов (82-84) протекает по следующему механизму: в результате нуклеофильной атаки гидразина по электрофильному центру при атоме углерода в положении 5 цикла 3-фуранона образуется енгидразин, который в дальнейшем подвергается циклизации с образованием соединений 68-75 или 79-8I. В случае двукратного избытка гидразина происходит дополнительное взаимодействие последнего с дикарбонильной системой полученных соединений 76-78 или 82-84.

Некоторые аспекты практического использования полученных соединений

У представителей всех классов синтезированных соединений была изучена острая токсичность, а также антимикробная, противосудорожная, противовоспалительная, антиаритмическая, антиагрегантная (по отношению к тромбоцитам) и антитромбиновая активность. Все изученные соединения, за исключением 2-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов, малотоксичны, так как их $ЛД_{50}$ превышает I000 мг/кг. Антимикробную активность проявили соединения ряда 2--метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-она, противосудорожную, противовоспалительную, а также значительную антиаритмическую, антиагрегантную и антитромбиновую активность - метилен- и ацилгидразиды малеиновой кислоты. Наибольшим антиаритмическим и антитромбиновым действием обладает аммонийная соль дифенилметиленгидразида малеиновой кислоты, антиаритмическая активность которой в 24 раза боль-

ше, чем у новокаинамида. Наибольшее антиагрегантное действие проявляет п-метоксибензоилгидразид малеиновой кислоты, который в I,4 раза активнее и в 22 раза менее токсичен, чем папаверин - эталон антиагрегантной активности. Полученные соединения являются перспективными для углубленного фармакологического изучения.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

I. Изучено взаимодействие алкоксикарбонилметилен- и цианметилентрифенилфосфоранов с 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионами, протекающие исключительно по лактонному карбонилу последних с образованием 2-алкоксикарбонилметилен- и цианметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов.

2. Разработан метод синтеза I-трифенилфосфоранилиден-4-ароил-5-карбэтокси-4-циклопентен-2,3-дионов и 2-этоксалилметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов на основе реакции 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с этоксалилметилентрифенилфосфораном.

3. Изучена реакция ариламидов ароилпировиноградных кислот с алкоксикарбонилметилентрифенилфосфоранами, которая приводит к образованию ариламидов 2-алкоксикарбонилметил-4-арил-4-оксо-2-бутеновой кислоты.

4. Показано, что 2-алкоксикарбонилметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-оны взаимодействуют с анилином, п-толуидином и п-анизидином с образованием I,5-диарил-2-алкоксикарбонилметил-2-гидрокси-2,3-дигидропиррол-3-онов и 2-(α-ариламино)алкоксикарбонилметил-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов.

5. Установлено, что 2-алкоксикарбонилметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-оны взаимодействуют с о-фенилендиамином с образованием 3-(5-арил-2,3-дигидрофуран-3-он-2-ил)-I,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалонов и I-о-аминофенил-2-алкоксикарбонилметил-2-гидрокси-5-арил-2,3-дигидропиррол-3-онов.

6. Разработаны методы синтеза 3-замещенных 4-гидрокси-6-арилпиридазинов, 7-арил-I,2,3,4-тетрагидропиридазино[4,3-c]пиридазин-3-онов, 3-алкоксикарбонилацетил-4-метил-5-арилпиразолов, а также 3-(2,3-дигидропиразол-3-он-5-ил)-4-метил-5-арилпиразолов взаимодействием 2-метилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов с гидразином.

7. Синтезировано III соединений, не описанных ранее в химической литературе. Изучены их ИК, ПМР, ЯМР ^{13}C, УФ и масс-спектры.

8. Обнаружена антимикробная, противосудорожная, противовоспалительная, а также значительная антиаритмическая, антиагрегантная и антитромбиновая активность у некоторых синтезированных сое-

динений. Наиболее перспективными для дальнейших испытаний с целью выявления возможности применения в медицинской практике в качестве антиаритмических, антиагрегантных и антитромбиновых препаратов являются метилен- и ацилгидразиды малеиновой кислоты.

Основное содержание диссертации опубликовано:

I. А.с. 960185 (СССР). Способ получения I-трифенилфосфоранилиден-4-ароил-5-карбэтоксициклопент-4-ен-2,3-дионов. Андрейчиков Ю.С., Козьминых В.О. - Опубл. в Б.И., 1982, № 35.

2. А.с. 1045565 (СССР). Дифенилметилиденгидразид малеиновой кислоты или его метиловый эфир, проявляющие противосудорожную активность. Андрейчиков Ю.С., Залесов В.С., Козьминых В.О., Долбилкин К.В. - Публикация в открытой печати запрещена.

3. А.с. 1053459 (СССР). *N*-Ацилмоногидразиды малеиновой кислоты, проявляющие противосудорожную активность. Андрейчиков Ю.С., Залесов В.С., Козьминых В.О., Долбилкин К.В. - Публикация в открытой печати запрещена.

4. А.с. 1077891 (СССР). Способ получения 2-алкоксикарбонилметилен-5-арил-2,3-дигидрофуран-3-онов. Андрейчиков Ю.С., Козьминых В.О. - Опубл. в Б.И., 1984, № 9.

5. А.с. 1095591 (СССР). Аммонийная соль *N*-дифенилметилиденмоногидразида малеиновой кислоты, проявляющая антиаритмическую, антиагрегантную и антитромбиновую активность. Андрейчиков Ю.С., Сыропятов Б.Я., Козьминых В.О., Солодников С.Ю., Васильев В.П. - Публикация в открытой печати запрещена.

6. А.с. 1100866 (СССР). 2-Метоксикарбонилбромметилен-5-п-толил-2,3-дигидрофуран-3-он, проявляющий антимикробную активность. Андрейчиков Ю.С., Козьминых В.О., Залесов В.С., Дровосекова Л.П., Семёнова З.Н. - Публикация в открытой печати запрещена.

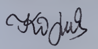
7. Андрейчиков Ю.С., Козьминых В.О., Манелова Е.Н. Химия оксалильных производных метилкетонов. XXXVIII. Взаимодействие 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с метилентрифенилфосфоранами. - Журн. органич. химии, 1985, т. 21, № 2, с. 402-406.

8. Андрейчиков Ю.С., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О. Синтез 3-(2,3-дигидропиразол-3-он-5-ил)-4-метил-5-арилпиразолов. - Журн. органич. химии (в печати).

9. Андрейчиков Ю.С., Козьминых Е.Н., Коньшина Л.О., Козьминых В.О. Синтез 7-арил-1,2,3,4-тетрагидропиридазино[4,3-c]пиридазин-3-онов. - Химия гетероцикл. соедин. (в печати).

КОЗЬМИНЫХ Владислав Олегович

СИНТЕЗ
2-МЕТИЛЕН-5-АРИЛ-2,3-ДИГИДРОФУРАН-3-ОНОВ
И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
С МОНО- И ДИАМИНОСОЕДИНЕНИЯМИ



К печати 1.02.85 г. Форм. бум. 60×84 1/16 Печ. л. 1
Тираж 100 экз. Зак. 7

Типография ПВВКИУ